

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01D 69/02, 67/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/37282
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. November 1996 (28.11.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01814 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. Mai 1996 (02.05.96) (30) Prioritätsdaten: 195 18 624.9 24. Mai 1995 (24.05.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Postbus 9300, NL-6824 BM Arn- hem (NL). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RÖTTGER, Henning [DE/DE]; Bergstrasse 77, D-63939 Wörth (DE). WECHS, Friedbert [DE/DE]; Bayernstrasse 26, D-63939 Wörth (DE). (74) Anwalt: FETT, Günter, Akzo Nobel Faser AG, Kasinostrasse 19-21, D-42103 Wuppertal (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: SYNTHETIC SEPARATION DIAPHRAGM			
(54) Bezeichnung: SYNTHETISCHE TRENNMEMBRAN			
(57) Abstract			
The description relates to a diaphragm, preferably suitable for haemodialysis, having a separating layer A with a cut-off between 500 and 5,000,000, a supporting layer B and a layer C helping to determine the hydraulic permeability. The separation limit and hydraulic permeability can be set mutually independently.			
(57) Zusammenfassung			
Es wird eine Membran, die vorzugsweise für die Hemodialyse geeignet ist, beschrieben, die eine Trennschicht (A) mit einem cut-off zwischen 500 und 5 000 000, eine Stüttschicht (B) und eine die hydraulische Permeabilität mitbestimmende Schicht (C) aufweist. Trenngrenze und hydraulische Permeabilität können unabhängig voneinander eingestellt werden.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Synthetische Trennmembran

* * *

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft integrale, asymmetrische, synthetische Trennmembranen für den Nanofiltrationsbereich und den unteren Ultrafiltrationsbereich auf der Basis von Polymeren, welche in ϵ -Caprolactam löslich sind, ein Verfahren zur Herstellung derselben sowie die Verwendung dieser Membranen.

Membranen aus synthetischen Polymeren sind bereits seit längerem bekannt. Auch der Einsatz von ϵ -Caprolactam als Lösungsmittel bei der Herstellung von Membranen aus synthetischen Polymeren ist an sich bereits bekannt.

So wird in dem DE-PS 3 327 638 ein Verfahren zur Herstellung von Poren aufweisenden Formkörpern beschrieben, bei dem aus Polyamid 6, ϵ -Caprolactam und Polyäthylenglykol ein entsprechender Hohlfa den hergestellt wird. Die Verformung erfolgt bei einer Düsentemperatur von 210°C. Die Spinnlösung ist homogen und dünnviskos und muß deshalb in ein U-förmiges Abkühlrohr extrudiert werden, in dem die mechanische Belastung der Polymermischung bis zum Zeitpunkt der beginnenden Erstarrung gering gehalten wird.

Das Ausfällen des Polymers geschieht gemäß dem dort beschriebenen Verfahren nach einem thermisch induzierten Vorgang. Eine durch Verwendung eines Fällungsmittel diffusiv induzierte Koagulation findet praktisch nicht statt. Die dort beschriebenen Membranen sind für die Mikrofiltration geeignet, sie weisen in der Regel eine isotrope Struktur auf.

Es wird zwar auch auf die Möglichkeit hingewiesen, ein anisotropes Porensystem zu erhalten, aber außer der Bemerkung, daß ein Gradient in der Richtung der Oberfläche in das Innere des Formkörpers vorhanden ist, fehlen nähere Angaben über die Asymmetrie der Membranen.

In der EP-B1-0 361 085 werden integrale asymmetrische Polyäthersulfonmembranen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung zur Ultrafiltration und Mikrofiltration beschrieben. Die dort erwähnten Polyäthersulfonmembranen haben maximale Porendurchmesser im Bereich von 0,02 bis 2 μm , so daß diese Membranen im wesentlichen für die Mikrofiltration und den oberen großporigen Bereich der Ultrafiltration geeignet sind. Membranen, welche für die Nanofiltration, die Hämodialyse, Hämodiafiltration und Hämofiltration und den unteren kleinporigen Bereich der Ultrafiltration geeignet sind, werden in dieser Patentschrift nicht beschrieben.

In der EP-B1-0 357 021 wird ein Verfahren zur Herstellung von Membranen aus bestimmten Polymeren beschrieben, bei dem als wesentlicher lösender Bestandteil ϵ -Caprolactam eingesetzt wird und in dem man die Formung der Membranen und sonstiger Körper nach dem Prinzip der Phasenseparation durchführt. Auch die in dieser Patentschrift beschriebenen Membranen werden im Mikrofiltrations- und Ultrafiltrationsbereich eingesetzt, sie sind ferner zur geregelten Wirkstoffabgabe geeignet.

Es ist bekannt, daß Membranen, welche für bestimmte Trennvorgänge eingesetzt werden sollen, auch bestimmte Voraussetzungen erfüllen müssen. Ihre Aufgabe ist es, Austauschvorgänge zu ermöglichen, wobei es sich je nach der gestellten Aufgabe z.B. darum handeln kann, feste Teilchen aus einer Flüssigkeit zu entfernen oder aber auch das Abtrennen von gelösten Teilchen zu bewirken.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die Trennvorgänge in bestimmte Kategorien aufzuteilen, wobei man den Bereich der umgekehrten Osmose als Hyperfiltration bezeichnet. Diesem Bereich schließt sich mit zunehmender Porengröße die Nanofiltration an, gefolgt von der Ultrafiltration, der Mikrofiltration und der Teilchenfiltration.

Diese Einteilung in fünf verschiedene Filtrationsbereiche hat sich in der Praxis bewährt, dabei ist jedoch zu beachten, daß sich die einzelnen Bereiche jeweils an ihren oberen bzw. unteren Enden überlappen können.

Im Teilchenfiltrationsbereich ist es verhältnismäßig einfach, Porengröße und Durchlässigkeit bzw. Rückhaltevermögen für Teilchen bestimmter Größe in Beziehung zu setzen, da in diesen Bereichen sowohl die Teilchengröße als auch die Porengröße verhältnismäßig einfach, z.B. zumindest im oberen Bereich der Teilchenfiltration schon mit dem bloßen Auge, im mittleren und unteren Bereich auf jeden Fall mit optischen Mikroskopen festgestellt werden kann. Auch sind in diesen Filtrationsbereichen die abzutrennenden Teilchen feste Teilchen, die während der Filtration im wesentlichen ihre geometrischen Ausmaße beibehalten. Dies gilt im wesentlichen auch für den Bereich der Mikrofiltration, mit der sehr feinteilige Teilchen wie Farbpigmente, Bakterien, Rußteile im Tabakdampf u.ä. abfiltriert werden können. Auch hier kann Porengröße und Teilchengröße noch in etwa in Beziehung gesetzt werden.

Für die engerporigen Ultrafiltrationsmembranen wird die Trenngrenze (cutt-off) der Membran bestimmt. Dabei werden genau definierte Lösungen von Molekülen bekannter Molmasse, Größe und Form unter definierten Filtrationsbedingungen verwendet. Üblich sind Messungen mit wäßrigen polydispersen Dextranlösungen, die eine Bestimmung der Trenngrenze der Membran für einen breiten Molmassenbereich ermöglichen. Diese Methode wird z.B. in Biotechnology Vol.9, Seiten 941 - 946, Jahrgang 1991 beschrieben (G.Tkacik und S. Michaels).

Besonders für medizinische Dialysemembranen (künstliche Niere), ist die Bestimmung des Siebkoeffizienten von Cytochrom C, Albumin und anderen Proteinen definierter Molmasse üblich. Der Siebkoeffizient wird definiert als

$$S_k = \frac{C_{\text{Permeat}}}{C_{\text{Stammlösung}}}$$

wobei C_{Permeat} die Konzentration des zu bestimmenden Stoffes im Filtrat (Permeat) und $C_{\text{Stammlösung}}$ die Konzentration des Stoffes in der Ausgangslösung ist.

Als oberer Bereich der Ultrafiltration im Sinne der Erfindung wird der Bereich angesehen, bei dem die die Trenngrenze bestimmenden Poren der Membranen einen Durchmesser von 0,02 μm und darüber aufweisen. Als unterer Bereich wird der Ultrafiltrationsbereich angesehen, bei dem die die Trenngrenze bestimmenden Poren der Membranen einen Durchmesser unterhalb von 0,02 μm aufweisen.

Obwohl bereits zahlreiche Membranen für die verschiedensten Trennaufgaben beschrieben worden sind und auch Verfahren bekannt sind, bei welchen für die Herstellung der Membranen ϵ -Caprolactam als Lösungsmittel eingesetzt wird, besteht noch ein Bedürfnis nach verbesserten Membranen, insbesondere nach solchen, bei denen nicht nur die Trenngrenze sondern

auch die hydraulische Permeabilität weitgehend unabhängig voneinander in möglichst weiten Bereichen verändert werden kann und die für den Einsatz bei der Nanofiltration und im unteren Bereich der Ultrafiltration geeignet sind.

Aufgabe der Erfindung ist es somit, Membranen zur Verfügung zu stellen, deren Trenngrenze und hydraulische Permeabilität genau einstellbar ist, bei der man aber andererseits unabhängig von der Trenngrenze auch die hydraulische Permeabilität definiert einstellen kann, so daß es möglich ist, Membranen mit einer bestimmten Trenngrenze zu erzeugen, die je nach Bedarf eine niedrigere, mittlere oder auch hohe hydraulische Permeabilität aufweisen.

Andererseits soll es aber auch möglich sein, Membranen mit einer gegebenen hydraulischen Permeabilität herzustellen, bei denen man aber je nach Bedarf auch die Trenngrenze innerhalb bestimmter Bereiche präzise einstellen kann.

Andererseits soll es möglich sein, abhängig von den speziellen Einsatzzwecken unter Verwendung bestimmter Polymeren Membranen herzustellen, die außerdem spezifische Eigenschaften aufweisen wie Dampfsterilisierbarkeit, Biokompatibilität bzw. Blutverträglichkeit, z.B. eine ausgewogene Balance an hydrophilen und hydrophoben Gruppen auf der Oberfläche der Membran aufweisen oder eine entsprechend ausgeprägte Ladung besitzen, chemische Stabilität, Oxidationsbeständigkeit, UV-Beständigkeit, Wiederverwertbarkeit auch nach Trocknung, Lagerfähigkeit auch im trockenen Zustand ohne Verschlechterung der Leistungseigenschaften, günstiges Adsorptionsverhalten und gute mechanische Eigenschaften.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine integrale, mehrfach asymmetrische semipermeable Membran aus in ϵ -Caprolactam löslichen Polymeren in Form von Flachmembranen, Schlauchmembranen oder Hohlfasermembranen bestehend aus

- a) einer an der Oberfläche offenporigen Trennschicht A mit einer definierten Trenngrenze im Bereich von 500 bis 5 Millionen Dalton, wobei die Trennschicht A maximal 20 % der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht und durchgängige Poren aufweist,
- b) einer sich daran anschließenden grobporigen, schwammartigen, zellartige Poren aufweisenden Stützschicht B ohne Fingerporen, die einen Porengradienten ausgehend von der Grenze mit der Trennschicht aufweist, deren hydraulischer Widerstand gegenüber der Trennschicht A und der Schicht C vernachlässigbar klein ist,
- c) einer sich anschließenden Schicht C, deren Porengröße größer als die der Trennschicht A, jedoch kleiner als die der Stützschicht B ist, und die in Kombination mit der Trennschicht A die hydraulische Permeabilität der Membran bestimmt, ohne dabei die Trenngrenze zu beeinflussen, und die zur anderen Oberflächenseite offenporig ist, wobei diese offenen Poren größer sind als die offenen Poren an der Oberfläche der Trennschicht A.

Vorzugsweise macht die Trennschicht maximal 5 bis 10, insbesondere maximal 1 bis 5 % der Gesamtdicke der Membranwand aus.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung liegt die definierte Trenngrenze im Bereich von 500 bis 400 000, insbesondere im Bereich von 500 bis 60 000 Dalton.

Es ist vorteilhaft, wenn mindestens 50 % der Poren in der Stützschicht B einen Durchmesser von 0,1 bis 10 µm aufweisen, mindestens 50 % der Poren der Schicht C einen Porendurchmesser von 0,05 bis 2 µm aufweisen, wobei die

Porengröße der Schicht C kleiner als die der Porenschicht B ist.

Es ist vorteilhaft, wenn die Stützschrift B 10 bis 60 % und die Schicht C 30 - 80 % der Gesamtdicke der Membran ausmacht.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung besteht die Membran aus mindestens 80 Gew.% Polyäthersulfon.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Membranen der vorstehend beschriebenen Art, indem man aus einem in ϵ -Caprolactam löslichen Polymeren in einer Mischung von ϵ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosolventen, sowie gegebenenfalls von Nichtlöstern und weiteren Additiven eine hochviskose, 17 bis 27 Gew.%ige Lösung des Polymeren herstellt, die gemessen bei 40°C eine Viskosität von mindestens 20 Pa.s aufweist, diese Lösung unter Verwendung üblicher Werkzeuge zu einer Flach-, Schlauch- oder Hohlfasermembran ausformt, wobei man zunächst bei der Ausformung der Polymerlösung durch unterschiedliche Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung ein Viskositätsprofil über die Dicke der sich bildenden Membran einstellt, das Polymer, ggf. unter Zwischenschaltung einer klimatisierten Luftstrecke, die einen gas- oder dampfförmigen Nichtlöser des Polymers enthält, durch diffusiv induzierte Koagulation ausfällt, indem man auf der Seite mit der niedrigeren Temperatur (und somit höherer Viskosität) die Trennschicht A durch eine schnellere Koagulation bildet als auf der Seite, auf der sich die Schicht C bildet.

Vorzugsweise wird zum Ausformen eine Lösung verwendet, die eine Temperatur von 20 bis 90°C aufweist.

Vorzugsweise wird zum Ausformen eine Polymerlösung verwendet, eine eine Temperatur von 40° bis 90°C und eine Viskosität von 5 bis 150 Pa.s bei der Ausformungstemperatur aufweist.

Vorteilhaft ist eine Lösung des Polymeren mit einer Viskosität von 40 bis 200 Pa.s, gemessen bei 40°C, insbesondere mit einer Viskosität von 50 bis 150 Pa.s.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Hohlfasermembran hergestellt, indem man die Lösung zu einer Hohlfasermembran ausformt und zum Auslösen der Koagulation im Inneren der Hohlfasermembran eine Innenfüllung mit einer Viskosität von 0,03 bis 0,5 Pa.s, gemessen bei 25°C verwendet und die Hohlfaser durch einen mit Wasserdampf klimatisierten Luftspalt führt und die Hohlfaser sodann zur Vervollständigung der Koagulation und Fixierung der Struktur durch ein Fällbad, vorzugsweise ein temperiertes Wasserbad leitet.

Weitere Gegenstände der Erfindung sind die Verwendung der Membran für Trennprozesse im Nanofiltrationsbereich und im unteren Ultrafiltrationsbereich, insbesondere für die Hämodialyse, Hämodiafiltration und die Hämofiltration. Eine weitere Verwendung der Membranen ist die Einkapselung von Wirkstoffen. Die eingekapselten Wirkstoffe können nach dem Prinzip der Langzeitabgabe an das umgebende Milieu abgegeben werden; es ist auch möglich, daß die eingekapselten Wirkstoffe mit dem sie umgebenden Milieu in Wechselwirkung treten, ohne daß die Wirkstoffe die Kapseln verlassen. Die eingekapselten Wirkstoffe können im medizinischen Bereich sowohl extrakorporal als auch intrakorporal zum Einsatz gelangen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Membranen werden Polymere eingesetzt, die in ϵ -Caprolactam bzw. in Gemischen von ϵ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosolventen

löslich sind und film- bzw. membranbildende Eigenschaften aufweisen. Zu diesen Polymeren gehören u.a. Polyvinylidenfluorid, Polyäthersulfone, Polysulfone, Äthylenvinylalkoholpolymere, Polyätherimide, Cellulosetriacetat, Polyurethane, Polymethylmethacrylat, Polyamid-6, Polycarbonate, Polyacrylnitril, Polyetherester, Polyetherketone u.dgl.

Diese Polymere können allein, in Mischung oder als Copolymere eingesetzt werden. Bevorzugt werden biocompatible Polymere, insbesondere blutverträgliche Polymere verwendet. Dabei können die Polymere als solche biokompatibel bzw. blutverträglich sein, sie können aber auch durch Zumischen von Additiven oder Modifizierung biokompatibel gemacht worden sein. Die Modifizierung kann chemisch geschehen oder physikalisch, z.B. durch Plasmabehandlung.

Als Cosolventen können Lösungsmittel eingesetzt werden, die als solche die verwendeten Polymere lösen können, es kann sich aber auch um solche Lösungsmittel handeln, die nur in Zusammenarbeit mit ϵ -Caprolactam das Polymer lösen. Dazu gehören auch Lösungsmittel, welche das Membran bildende Polymer selbst nur schlecht oder nur bei erhöhter Temperatur lösen. Diese Lösungsmittel werden latente Lösungsmittel genannt, Beispiele dafür sind Butyrolacton, Propylen-carbonat, Polyalkylenglykole. Zu den Lösungsmitteln, die einige der obenerwähnten Polymere auch allein lösen können, gehören u.a. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid usw. Bevorzugt werden als Cosolventien jedoch latente Lösungsmittel verwendet.

Als Nichtlöser im Rahmen der Erfindung sind zu verstehen Verbindungen, die das Polymer selbst nicht lösen können und/oder das Lösungspotential des Gemisches ϵ -Caprolactam/-Cosolvens absenken, d.h. die Löslichkeit des Polymeren in dem Gemisch verkleinern. Je nach Art des Polymers können u.a. als Nichtlöser fungieren: Wasser, Glycerin,

Polyethylenglykole, Alkohole wie Äthanol, Isopropylalkohol u.a.m.

Als Additive kommen Verbindungen wie Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol, Polyacrylate, Polyvinylalkohol usw. infrage. Auch können Füllstoffe wie Kieselsäure oder auch Pigmente zugefügt werden.

Diese Additive können u.a. verdickende Wirkung zeigen, sie können auch als Porenbildner oder Nucleierungsmittel fungieren oder die Benetzbarkeit der Membran, insbesondere mit Wasser verbessern. Die Additive können ggf. in der Membran noch chemisch oder physikalisch modifiziert werden. So kann man z.B. Polyvinylpyrrolidon nachträglich wasserunlöslich machen.

Es können aber auch Additive eingesetzt werden, welche die Stabilität der Membran, die Farbe, das Absorptions- oder Adsorptionsvermögen beeinflussen. Es sind auch Zusätze möglich, die die Ladung der Membranen regeln, z.B. der Membran anionischen oder kationischen Charakter verleihen. Hierzu gehören beispielsweise Verbindungen wie sulfonierte Polyäthersulfone, wie sie z.B. in der europäischen Patentanmeldung EP-A2-0 341 473 beschrieben werden.

Der Zusatz eines oder mehrerer Cosolventen ist deshalb angezeigt, weil ϵ -Caprolactam selbst eine Substanz ist, die erst bei etwa 70°C schmilzt, so daß Lösungen von Polymeren bei dieser oder höheren Temperaturen hergestellt werden müßten. Durch Zusatz der Cosolventen kann die Lösetemperatur bzw. die Temperatur der Polymerlösungen erheblich niedriger, beispielsweise bei 40°C oder gar bei Zimmertemperatur liegen.

Von Bedeutung für das erfindungsgemäße Verfahren ist, daß die Lösung, welche zu Membranen unter Verwendung von Formwerkzeugen verarbeitet wird, eine Viskosität von

mindestens 20 Pa.s, gemessen bei 40°C aufweist. Diese Viskosität kann zum einen durch die Konzentration und das Molgewicht der eingesetzten Polymeren eingestellt werden, zum anderen dient auch der Zusatz der Additive dazu, die Viskosität einzustellen. Die Viskosität hängt ferner ab von dem Anteil des ϵ -Caprolactams in der zur Herstellung der Polymerlösung verwendeten Mischung von ϵ -Caprolactam und Cosolvens, ferner von der Art und der Konzentration der Cosolventen und Nichtlöser. Im Rahmen der Erfindung ist unter Viskosität von mindestens 20 Pa.s gemessen bei 40°C die Viskosität der Gesamtlösung zu verstehen. Dies gilt auch für entsprechende bevorzugte Werte.

Die Herstellung der Polymerlösung kann durch zunächst einfaches Vermengen aller Komponenten geschehen, wobei auf gute Durchmischung zu achten ist. Vorzugsweise geschieht das Lösen dann unter Erwärmen, wobei Temperaturen von etwa 30 bis 120°C vorteilhaft sind. Die geeignete Temperatur hängt insbesondere vom verwendeten Polymer und den Konzentrationsverhältnissen ab und ist durch einfache Versuche leicht zu ermitteln.

Als Werkzeuge zur Verformung der Lösung können übliche Formwerkzeuge wie Schlitzdüsen, Gießkästen mit Rakel zum Auftragen auf eine Walze oder ein Trägerband, ringförmige Hohlfaserdüsen mit Vorrichtung zum Einbringen einer Innenflüssigkeit zum Ausbilden des Lumens u.dgl. dienen.

Das Viskositätsprofil, welches durch die unterschiedlichen Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung eingestellt wird, hängt einmal ab von der Temperatur der auszuformenden Lösung. Man kann somit den Verlauf des Viskositätsprofils durch die Höhe der Temperatur der Lösung (Ausformungs- oder Spinntemperatur) und durch die Temperaturdifferenzen zwischen dieser Temperatur und den Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung einstellen.

Bei Flachmembranen kann also einmal die Temperatur der Lösung eingestellt werden, sodann z.B. bei Arbeiten mit einer Trägerwalze durch die Temperatur der Unterlage, die Temperatur der einen Oberfläche und die Temperatur der anderen Oberfläche durch die Temperatur z.B. der Gießlippe des Gießkastens eingestellt werden. Auch die Temperatur der klimatisierten Luftstrecke, welche bei der Herstellung von Flachmembranen bei solchen Methoden bevorzugt verwendet wird, kann im weiteren die Ausbildung des Viskositätsprofils mit beeinflussen.

Die Koagulation auf der Seite, auf der sich die Schicht C ausbildet, ist somit verzögert und findet in der Zeitspanne statt, die sich, gerechnet vom Zeitpunkt des Verlassens des Formwerkzeuges bis zur Vollendung der Koagulation im Fällbad ergibt. Die Koagulation der Schicht A hingegen beginnt erst, wenn der vorgeformte Körper von der Walze her in das Fällbad gelangt.

Bei der Herstellung von Hohlfasermembranen ist ebenfalls die Spinnlösungstemperatur von Bedeutung, die Temperaturen an den Oberflächen der ausgeformten Polymerlösungen werden gesteuert durch die Temperatur der Düse, d.h. insbesondere des Teils der Düse, welcher die äußere Oberfläche der Hohlfasermembran formt, und die Temperatur der Innenfüllung.

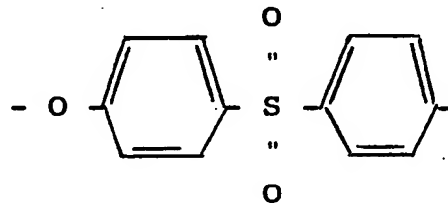
Die Innenfüllung bewirkt die Ausbildung der Trennschicht A; sie löst also eine schnellere Koagulation aus. Das ist zurückzuführen insbesondere auf den Anteil und die Art an Nichtlöser und die Viskosität der Innenfüllung. Dabei ist der Anteil an Nichtlöser so hoch, daß an der Innenoberfläche eine schnellere Koagulation bewirkt wird wie in der Luftstrecke. An der Außenseite der sich bildenden Membran erfolgt in der Luftstrecke an der Außenoberfläche zunächst eine dosierte Aufnahme von Nichtlöser aus der klimatisierten Atmosphäre, wodurch eine verzögernde Vorkoagulation stattfindet. Die diffusiv induzierte Koagulation wird dann

in einem Fällbad, das vorzugsweise temperiert ist und vorzugsweise ein wäßriges Bad ist, vervollständigt.

Anstelle der Verwendung eines die Koagulation verlangsamenden klimatisierten Luftspalts kann auch in ein Fällbad extrudiert werden, das eine geringere Fällwirkung ausübt als die Innenfüllung. Dabei kann es von vorteil sein, zwischen Fällbadoberfläche und Düsenaustrittsfläche einen kleinen Luftspalt vorzusehen. Möglich ist aber auch ein Extrudieren direkt in das Fällbad.

Soll die Trennschicht außen liegen, müssen die Verfahrensparameter entsprechend umgekehrt werden.

Unter Polyäthersulfone im Sinne der Erfindung sind Polymere zu verstehen, welche die folgende, sich wiederholende Struktureinheit aufweisen.



Solche Polymere sind handelsübliche Produkte.

Bei den Poren, welche sich in den einzelnen Schichten befinden, handelt es sich durchweg um durchgängige Poren, d.h. Poren, die mehr oder weniger zahlreiche Verbindungen untereinander aufweisen, d.h. Öffnungen von einer Pore zur anderen Pore.

Diese Durchgängigkeit ist vor allem auch in großem Maße in der schwammartigen förmige Poren aufweisenden Schicht B gegeben. Diese schwammartige Struktur entspricht einer Struktur, wie sie u.a. in Figur 4 der EP-B1-0 361 085 dargestellt wird.

Es war besonders überraschend, daß es gemäß der Erfindung möglich war, aus verschiedenartigen Polymeren Membranen mit maßgeschneiderten Eigenschaften für verschiedene Anwendungen herzustellen. Mit der Erfindung ist es möglich, einen sehr großen Trenngrenzenbereich zu erfassen und innerhalb dieses Bereichs genau definierte Trenngrenzen einzustellen, ohne die Zusammensetzung der Spinnlösung ändern zu müssen.

Andererseits kann man innerhalb eines weiten Bereichs die hydraulische Permeabilität durch Variation der Schicht C einstellen, ohne dabei die Trenngrenze verändern zu müssen.

Bei geeigneter Auswahl des Polymeren, insbesondere bei Einsatz von Polyäthersulfonen sind die Membranen auch sehr gut dampfsterilisierbar. Die Membranen weisen ferner hohe Biokompatibilität, chemische Stabilität, Oxidationsbeständigkeit und UV-Beständigkeit auf.

Dialysemembranen gemäß der Erfindung zeichnen sich beim Einsatz für die Hämodialyse durch eine sehr hohe β_2 -Mikroglobulin-Entfernungsrate aus.

Besonders vorteilhaft ist aber auch die Wiederverwendbarkeit der erfindungsgemäßen Membranen, d.h. sie können nach Gebrauch gereinigt und getrocknet werden und erneut ohne Leistungseinbußen zum Einsatz gelangen. Sie verfügen über gute mechanische Eigenschaften wie Festigkeit, hohe Bruchdehnung in trockenem Zustand. Die Membranen können trocken gelagert und trocken versandt werden.

Man kann die Membran aber auch z.B. nach dem Waschen und vor dem Trocknen mit Glycerin beladen und damit Eigenschaften beeinflussen wie z.B. die selfsealing Eigenschaften beim Einbetten in Einbettmassen wie Polyurethanen oder Epoxiharzen, auch kann die Trenneigenschaft beeinflusst werden.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele näher erläutert:

Beispiele 1-5

Aus den Bestandteilen

Polyäthersulfon (BASF; Ultrason 6020)	22,5 Gew.%
Polyvinylpyrrolidon (ISP; PVP K30)	11,3 Gew.%
ε-Caprolactam	30,8 Gew.%
γ-Butyrolacton	30,8 Gew.%
Glyzerin	4,6 Gew.%

wird bei Raumtemperatur unter Rühren ein Slurry (pastenförmiges Gemisch) hergestellt, das sodann auf 115°C zwecks Bildung einer homogenen Lösung unter intensivem

Rühren erwärmt wird. Die Lösung wird sodann auf etwa 50°C abgekühlt und durch Anlegen von Vakuum entgast und filtriert.

Unter Verwendung einer üblichen Hohlfaserdüse, eines 60 cm langen Luftspalts (gekapselter Klimakanal), in dem eine Temperatur von 35°C und eine relative Luftfeuchtigkeit von 85% herrscht, werden unter Einsatz der in der folgenden Tabelle angegebenen Innenfüllungen Hohlfasern hergestellt. Als Fällbad wird vollentsalztes Wasser mit einer Temperatur von 40°C eingesetzt. Die Membranen werden mit 80°C heißem Wasser gewaschen und anschließend bei Raumtemperatur getrocknet.

Die in der Tabelle eingetragenen Versuchsergebnisse sind in Figur 1 graphisch dargestellt.

Tabelle 1

Zusammensetzung Innenfüllung							
Nr.	Caprolactam [Gew. %]	Glycerin [Gew. %]	VF-Wasser [Gew. %]	Fällbad Temp [°C]	Düsentemp [°C]	UFR [ml/(m ² ·h·mmHg)]	SK (CC)
1	43,0	43,0	14,0	40	60	60	0,25
2	44,0	44,0	12,0	40	60	70	0,30
3	45,0	45,0	10,0	40	60	92	0,37
4	46,0	46,0	8,0	45	60	234	0,58
5	47,0	47,0	6,0	40	60	420	0,73

Beispiele 6 bis 12

In gleicher Weise wie bei den Beispielen 1-5 wird eine Spinnlösung hergestellt aus folgenden Komponenten:

Polyethersulfon (BASF; Ultrason 6020)	20,0 Gew. %
Polyvinylpyrrolidon (ISP; PVP 30)	14,4 Gew. %
ε-Caprolactam	30,3 Gew. %
γ-Butyrolacton	30,3 Gew. %
Glyzerin	4,5 Gew. %
vollentsalztes Wasser	0,5 Gew. %

Die verwendeten Innenfüllungen sowie die Untersuchungsergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt und graphisch in Figur 1 als Kurve wiedergegeben.

Tabelle 2

Zusammensetzung Innenfüllung							
Nr.	Caprolactam [Gew. %]	Glyzerin [Gew. %]	VF-Wasser [Gew. %]	Füllbad Temp [°C]	Düsentemp [°C]	UFR [ml (m ² h mmHg)]	SK (CC)
6	45,0	45,0	10,0	50	57	120	0,29
7	45,75	45,75	8,5	47	62	260	0,44
8	45,5	45,5	9,0	55	65	517	0,64
9	45,5	45,5	9,0	55	68	570	0,67
10	45,5	45,5	9,0	55	71	703	0,72
11	45,5	45,5	9,0	55	74	810	0,77
12	45,5	45,5	9,0	55	77	885	0,80

Aus den Kurven geht hervor, daß es möglich ist, gemäß der Erfindungen Membranen mit bestimmten hydraulischen Permeabilitäten und verschiedenen Siebkoeffizienten (Trenngrenzen) herzustellen. Selbstverständlich kann man durch wenige Versuche die Zahl der in Figur 1 wiedergegebenen Figuren vermehren und somit experimentell Rezepturen für Membranen für die verschiedensten Einsatzzwecke festlegen.

Beispiel 13

In gleicher Weise wie in den vorstehend angegebenen Beispielen beschrieben, wird aus den Komponenten

Polyäthersulfon (Ultrason 6020 BASF)	20,0 Gew. %
Polyvinylpyrrolidon (PVP) K 30	14,0 Gew. %
Caprolactam	30,3 Gew. %
Butyrolacton	30,3 Gew. %
Glyzerin	4,7 Gew. %
Wasser	0,7 Gew. %

eine Spinnlösung (Viskosität bei 40°C 150 Pa.s) und Hohlfasern hergestellt, wobei man als Innenfüllung eine Mischung aus 46 Gew. % Caprolactam, 46 % Glycerin und 8 % vollentsalztem Wasser verwertet. Die Länge des Luftspalts betrug 65 cm. Der Luftspalt wurde auf einer relative Feuchte von ca. 85 % und eine Temperatur von 38°C eingestellt. Als Fällbad wurde vollentsalztes Wasser einer Temperatur von 56°C eingesetzt. Die Düsentemperatur betrug 67°C.

Die auf diese Weise hergestellte Membran ist hervorragend als sogenannte High-flux-Dialysemembran geeignet.

Die Dialysemembran wies folgende Werte auf:

- Siebkoeffizient Cytochrom C: 0,75
- Siebkoeffizient Albumin: 0,05
- Trenngrenze für Dextran (Retention > 95%): 55.000 Dalton
- UFR (Albumin): 50 ml/(hm²mmHG)
- UFR (Wasser): 600 ml/(hm²mmHG)

Zur Bestimmung der vorstehend aufgeführten Membranparameter wurden die weiter unten angegebenen Meßverfahren herangezogen.

Beispiele 14 - 17

In analoger Weise wie in den vorstehenden Beispielen beschrieben, wird eine Spinnlösung hergestellt aus folgenden Komponenten:

Polyäthersulfon	17,8 Gew. %
(Ultrason 6020 BASF)	
sulfoniertes Polyäthersulfon	1,3 Gew. %
(Sulfonierungsgrad 7 %)	
Polyvinylpyrrolidon K 30	19,1 Gew. %
Caprolactam	14,3 Gew. %
Butyrolacton	43,0 Gew. %
Glycerin	3,9 Gew. %
Wasser	0,6 Gew. %

Die Lösung wurde unter Verwendung einer Spinndüse mit Ringspalt für die Polymerlösung und Nadel für die Lumenfüllung zu Hohlfasern verarbeitet. Als Fällbad diente vollentsalztes Wasser. Der Luftspalt hatte eine Höhe von 60 cm. Die Temperatur der Spinnlösung betrug 30°C und die Temperatur der Innenfüllung 25°C.

Die Zusammensetzungen der Innenfüllungen sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3

Nr.	Gew. % ε-Caprolactam	Gew. % Glycerin	Gew. % Wasser	Permeabilität ml/h.m ² .mmHg
14	43	4,3	14	460
15	44,75	44,75	10,5	1500
16	45,25	45,25	9,5	3850
17	45,75	45,75	8,5	5600

Das Rückhaltevermögen von Dextranmolekülen der gemäß den Beispielen 14 - 17 hergestellten Membranen ist in Figur 2 graphisch dargestellt.

Die Charakterisierung der Membranen kann nach folgenden Methoden stattfinden:

Ultrafiltrationsrate für Wasser (hydraulische Permeabilität)

Die Bestimmung der hydraulischen Permeabilität erfolgt an Kapillarmodulen, die jeweils 100 Kapillaren mit einer freien Fadenlänge von 20 cm enthalten. Die Einbettung der Kapillaren erfolgt mit Polyurethan. Bei der Wahl des Polyurethans ist darauf zu achten, daß die Klebmasse nicht in das Lumen der Kapillaren eindringt und dieses verschließt. Die Länge der Einbettung beträgt etwa 1 cm. Im Dead-End Modus wird destilliertes Wasser durch die zu prüfende Membran filtriert, wobei ein mittlerer Transmembrandruck TMP von 0,2 bar eingestellt wird.

Gemessen wird bei vorgegebenen mittleren Transmembrandruck die pro Zeiteinheit filtrierte Wassermenge

$$TMP = \{ P(\text{Eingang}) + P(\text{Ausgang}) \} / 2$$

mit $P(\text{Eingang})$ = Druckdifferenz über die Membran am Eingang des Prüfkörpers

$P(\text{Ausgang})$ = Druckdifferenz über die Membran am Ausgang des Prüfkörpers

$$UFR = \frac{V_{\text{Filtrat}}}{t \cdot TMP \cdot A}$$

V_{Filtrat}

Im Zeitintervall t gesammeltes Filtratvolumen [ml]

t

Zeitspanne über die das

A: Filtrat gesammelt wird [h]
Innere Oberfläche der Membran

$$\text{TMP} = \frac{\text{Druck Eingang} + \text{Druck Ausgang}}{2}$$

Siebkoefizient für Cytochrom C und Rinderalbumin aus einer wäßrigen 5%igen Rinderalbuminlösung

Die Bestimmung der Siebkoeffizienten von Cytochrom C und Rinderalbumin erfolgt in Anlehnung an die DIN 58 353. Die Flüsse für das Filtrat Q^F und Prüf Flüssigkeit am Einlauf des Prüfkörpers Q_{ein} werden wie folgt festgesetzt:

$$\begin{aligned} Q_{\text{ein}} &= 200 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{m}^2) \\ Q_{\text{F}} &= 10 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{m}^2) \end{aligned}$$

Als Prüflösung dient eine 5%ige wäßrige Rinderalbuminlösung (Boehringer) der ein DAB 10 Puffer zugesetzt wird.

Zusammensetzung des Puffers:

KH_2PO_4	0,19 g/l
NaCl	8,0 g/l
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	2,38 g/l

Charakterisierung der Trenngrenze durch Bestimmung des Rückhaltevermögens für Dextranmoleküle unterschiedlicher Molmasse

Die zu charakterisierende Membran wird im Crossflow-Modus von einer polydispersen wässrigen Dextranlösung (Pool) angeströmt. Es wird eine definierte Filtratflußdichte durch die Membran eingestellt. Der Anteil von Dextranmolekülen

unterschiedlicher Molmasse MW im Filtratstrom bzw. im Pool wird mit Hilfe der Gelpermeationschromatographie ermittelt.

Dazu wird das HPLC-Spektrum des Pools bzw. Filtrates in 40 äquidistante Bereiche unterteilt, deren Fläche durch numerische Integration ermittelt wird. Jedem dieser Zeitintervalle wird eine Molmasse entsprechend dem Eichspektrum zugeordnet, das mit monodispersen Dextranmolekülen bekannter Molmasse ermittelt wird. Den Siebkoeffizienten der Membran gegenüber Dextranmolekülen der Molmasse MW erhält man, indem man das Verhältnis der dieser Molmasse zugeordneten Flächen-segmente der HPLC-Spektren des Filtrats und des Pools bildet.

$$SK_{MW} = \frac{\text{Fläche (MW, Permeat)}}{\text{Fläche (MW, Stammlösung)}}$$

$$\text{Retention} = (1 - SK) \cdot 100 [\%]$$

Der Retentionskoeffizient für Dextranmoleküle der Molmasse MW berechnet sich wie folgt:

$$\text{Retentionskoeffizient}_{(MW)} = 1 - SK_{(MW)}$$

Da das ermittelte Retentionsprofil empfindlich von den Versuchsbedingungen abhängt (Konzentrationspolarisation), müssen die Filtratflußdichte und die Wandscherrate bei der Bestimmung des Retentionsprofils eindeutig definiert werden. Für ein Kapillarmembranmodul der Länge l, das n Kapillarmembranen enthält werden Filtratflußdichte und axialer Volumenfluß wie folgt berechnet:

$$QL = \frac{n \cdot d^3 \cdot Y_w}{1,64 \cdot 10^{11}}$$

Yw: Wandscherrate = 2000/sek

d: Innendurchmesser der Kapillarmembranen [μm]

n: Zahl der Kapillarmembranen im Prüfkörper

QL: axialer Volumenfluß im Lumen der Kapillarmembranen
[ml/min]

$$QF = n \cdot n \cdot d \cdot l \cdot VL \cdot 10^{-9}$$

QF: Filtratfluß [ml/min]

l: freie Länge der Membran im Prüfkörper

VL: Geschwindigkeit im Lumen [cm/min] $VL = \frac{QL \cdot 4 \cdot 10^8}{(n \cdot n \cdot d^2)}$

n: Zahl der Kapillaren im Prüfkörper

Zusammensetzung der verwendeten Dextranlösung

Dextrantyp:	T10	T40	T70	T500
Einwaage:	0,64 g/l	0,90 g/l	0,4 g/l	0,66 g/l

(Hersteller: Pharmacia Biotech; Artikelbezeichnung: T10, T40, T70, T500)

Die Lösungen werden mit VE-Wasser angesetzt.

Beispiel 18

Aus einer 19%igen Spinnlösung mit einer Viskosität von ca. 40 PaS bei 40°C, bestehend aus

- 19,0 Gew% Polyäthersulfon Type E 3010 (BASF)
- 13,3 Gew% Polyvinylpyrrolidon Type K 30 (ISP)
- 31,5 Gew% Caprolactam
- 31,5 Gew% Butyrolacton
- 4,7 Gew% Glyzerin (wasserfrei)

wurden in der beschriebenen Weise Kapillarmembranen mit einem Lumen von 200 μm und einer Membranwanddicke von 40 μm hergestellt. Für die Lumenausbildung wurde eine Mischung bestehend aus 42,5/42,5/15 Teilen Caprolactam/Glyzerin/-Wasser verwendet. Nach Passage durch einen gekapselten Klimakanal mit einer Länge von 60 cm wurde die ausgeformte Kapillarmembran in einem auf 50°C temperierten Wasserbad verfestigt, anschließend in 80°C heißem Wasser gewaschen und mit heißer Luft getrocknet.

Figur 3 gibt schematisch die Porenverteilung einer erfindungsgemäßen Membran wieder.

Im Rahmen der Erfindung können die Membrandimensionen, d.h. die Wanddicke und der Innendurchmesser in verhältnismäßig weiten Bereichen variiert werden; auch auf diese Weise ist es möglich, die Membran den verschiedenen Einsatzzwecken anzupassen. Für die Hemodialyse, Hemodiafiltration und Hemofiltration beträgt die Wanddicke im allgemeinen 10 bis 50 μm und das Lumen 150 - 250 μm . Ein bevorzugter Wert ist z.B. Wanddicke 30 μm , Lumen 200 μm .

Für andere Anwendungen, z.B. die Ultrafiltration, kann die Wanddicke auch bis zu 1000 μm und das Lumen bis zu 5000 μm betragen. Diese Angaben dienen lediglich als Orientierungshilfe, selbstverständlich können die Dimensionen auch noch nach oben und nach unten erweitert werden.

Synthetische Trennmembran

* * *

Patentansprüche:

1. **Integrale, mehrfach asymmetrische semipermeable Membranen aus in ϵ -Caprolactam löslichen Polymeren in Form von Flachmembranen, Schlauchmembranen oder Hohlfasermembranen bestehend aus**
 - a) **einer an einer Oberfläche der Membran befindlichen dünnen Trennschicht A mit einer definierten Trenngrenze im Bereich von 500 bis 5 000 000 Dalton, wobei die Trennschicht A maximal 20 % der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht und offene Poren aufweist,**
 - b) **einer sich daran anschließenden grobporigen, schwammartigen, zellartige Poren aufweisende Stützschiicht B ohne Fingerporen, die einen Porengradienten ausgehend von der Grenze mit der Trennschicht aufweist, deren hydraulischer**

Widerstand gegenüber der Trennschicht A und der Schicht C vernachlässigbar klein ist,

- c) einer sich daran anschließenden Schicht C, deren Porengröße größer als die der Trennschicht A, jedoch kleiner als die der Stützschrift B ist, und die in Kombination mit der Trennschicht A die hydraulische Permeabilität der Membran bestimmt, ohne dabei die Trenngrenze zu beeinflussen, und die zur anderen Oberflächenseite offenporig ist, wobei diese offenen Poren größer sind als die offenen Poren an der Oberfläche der Trennschicht A.
2. Membran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht A maximal 5 bis 10 % der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht.
 3. Membran nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht A maximal 1 bis 5 % der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht.
 4. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch eine definierte Trenngrenze im Bereich von 500 bis 400 000 Dalton.
 5. Membran nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch eine definierte Trenngrenze im Bereich von 500 bis 60 000 Dalton.
 6. Membran, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 50 % der Poren in der Stützschrift B einen Durchmesser von 0,1 bis 1 μm aufweisen und mindestens 50 % der Poren der Schicht C einen Porendurchmesser von 0,05 bis 2 μm

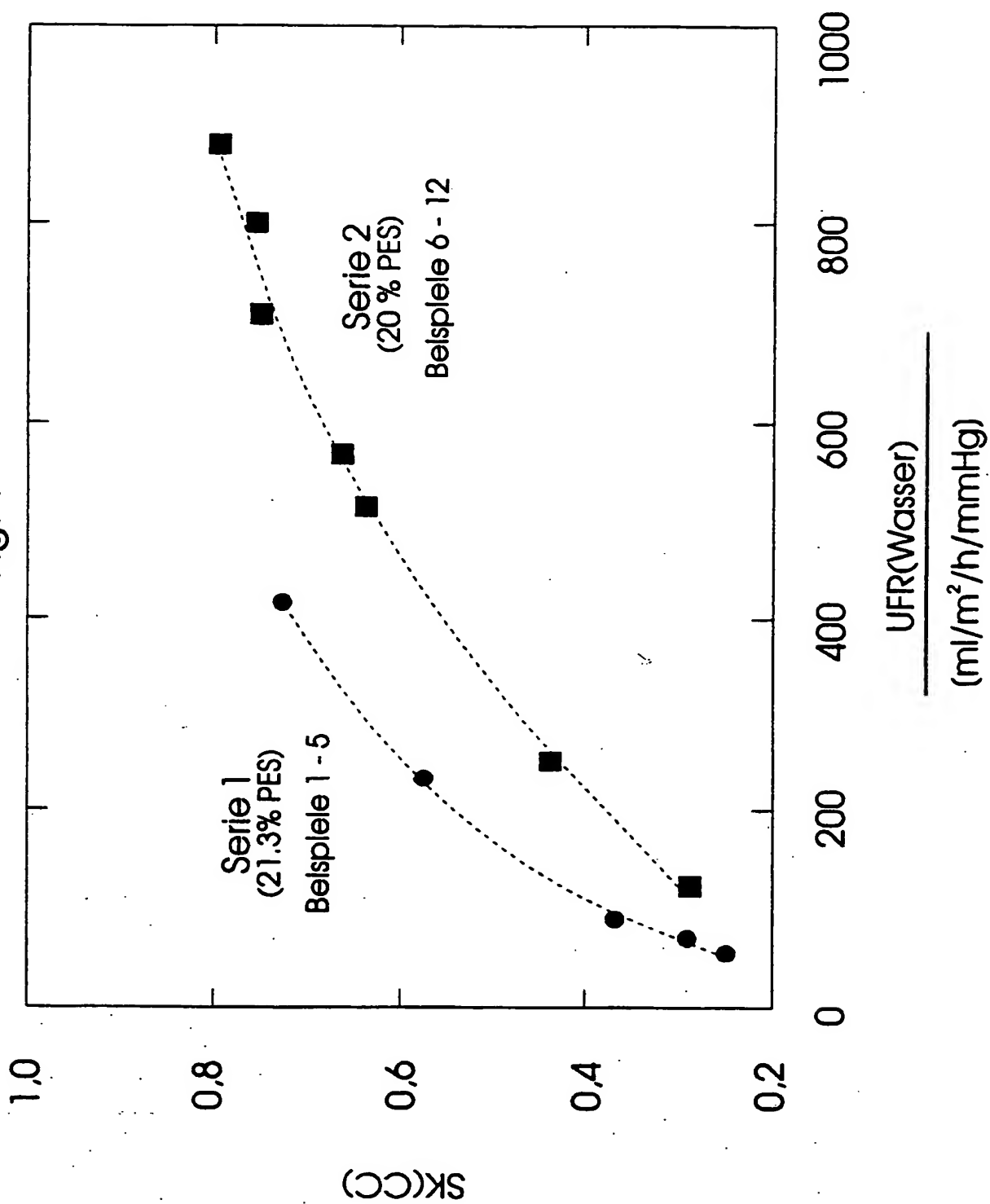
aufweisen, wobei die Porengröße der Schicht C kleiner als die der Schicht B ist.

7. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Stützschiicht 10 bis 60 % und die Schicht C 30 - 80 % der Gesamtdicke der Membran ausmacht.
8. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran aus mindestens 80 Gew.% aus Polyäthersulfon besteht.
9. Verfahren zur Herstellung von Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, indem man aus einem in ϵ -Caprolactam löslichen Polymer in einer Mischung von ϵ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosolventen, sowie gegebenenfalls von Nichtlößern und weiteren Additiven eine hochviskose, 17 bis 27 Gew.%ige Lösung des Polymeren herstellt, die gemessen bei 40°C eine Viskosität von mindestens 20 Pa.s aufweist, diese Lösung unter Verwendung üblicher Werkzeuge zu einer Flach-, Schlauch- oder Hohlfasermembran ausformt, wobei man zunächst bei der Ausformung der Polymerlösung durch unterschiedliche Temperaturen an den beiden Oberflächen der Membranen ein Viskositätsprofil über die Dicke der sich bildenden Membran einstellt, das Polymer, ggf. unter Zwischenschalten einer klimatisierten Luftstrecke, die einen gas- oder dampfförmigen Nichtlöser des Polymers enthält, durch diffusiv induzierte Koagulation ausfällt, indem man auf der Seite, mit der niederen Temperatur und somit höheren Viskosität die Trennschicht A durch eine schnellere Koagulation bildet als auf der Seite, auf der sich die Schicht C bildet.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man zum Ausformen eine Lösung verwendet, die eine Temperatur von 20 bis 90°C aufweist.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man zum Ausformen eine Polymerlösung einer Temperatur von 10 bis 90°C und einer Viskosität von 150 bis 5 Pa.s bei der Ausformungstemperatur verwendet.
12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung des Polymeren mit einer Viskosität von 40 bis 200 Pa.s gemessen bei 40°C verwendet.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung des Polymeren mit einer Viskosität von 50 bis 150 Pa.s verwendet.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung zu einer Hohlfasermembran ausformt und zum Auslösen der Koagulation im Inneren der Hohlfasermembran eine Innenfüllung mit einer Viskosität von 0,03 bis 0,5 Pa.s, gemessen bei 25°C verwendet, die Hohlfaser durch einen mit Wasserdampf klimatisierten Luftspalt führt und die Hohlfaser sodann zur Vervollständigung der Koagulation und Fixierung der Struktur durch ein Fällbad, vorzugsweise ein temperiertes Wasserbad leitet.
15. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1-8 für Trennprozesse im Nanofiltrations- und unterem Ultrafiltrationsbereich.

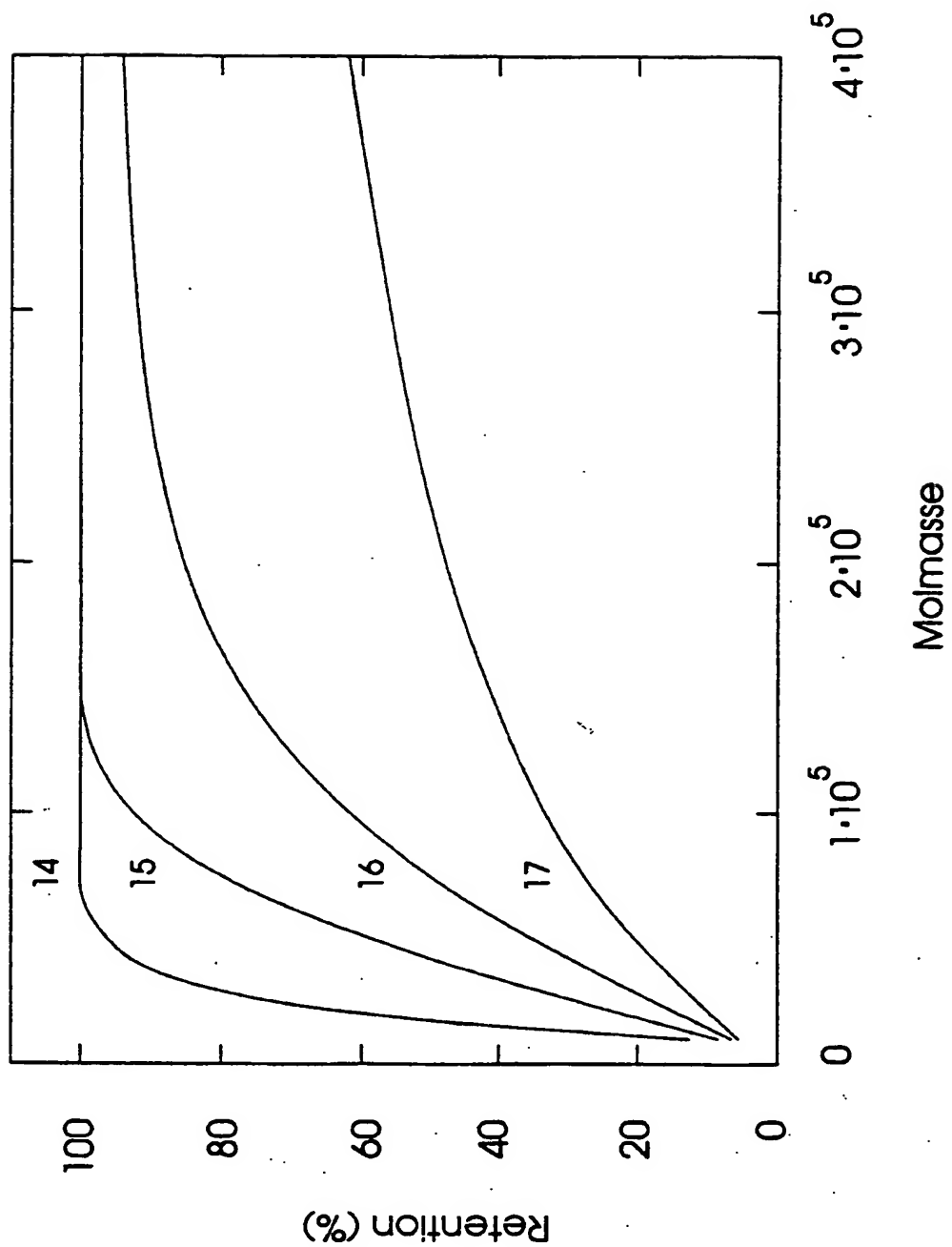
16. Verwendung der Membranen nach Anspruch 13 für die Hemodialyse, Hemodiafiltration und Hemofiltration.
17. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1-8 zum Einkapseln von Wirkstoffen.
18. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1-8 zum Einkapseln von Wirkstoffen für die extrakorporale oder intrakorporale Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Fig. 1



Rückhaltevermögen von Dextranmolekülen

Fig. 2



Porenverteilung der Membran (schematisch)

- A: Trennschicht mit off-
poriger Oberfläche
B: Stützschrift
C: Verdichtete Schicht
D: Offenporige Oberfläche

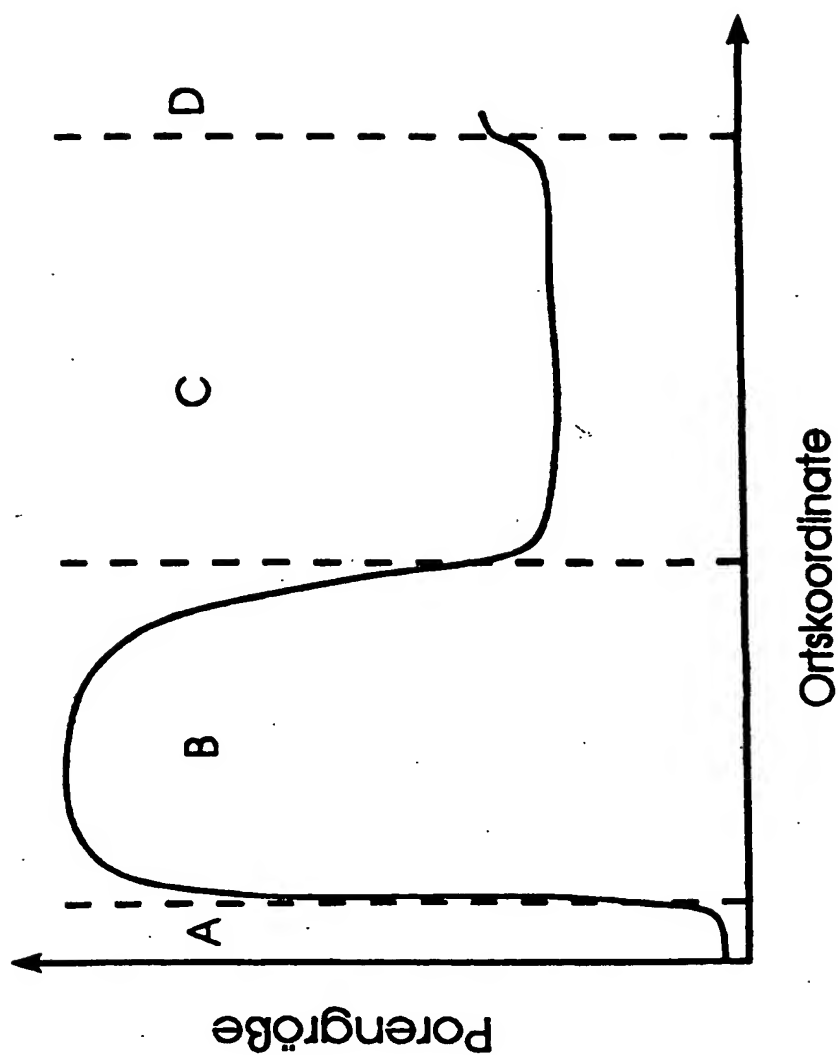


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 96/01814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 B01D69/02 B01D67/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 357 021 (AKZO N.V.) 7 March 1990 cited in the application see the whole document ---	1
A	WO,A,93 04223 (THE DOW CHEMICAL CO.) 4 March 1993 in particular example 3, page 43 ---	1
A	EP,A,0 247 597 (MITSUBISHI RAYON CO. LTD.) 2 December 1987 see the whole document ---	9
A	FR,A,2 541 586 (KURARAY CO. LTD.) 31 August 1984 ---	1
A	EP,A,0 305 787 (GAMBRO DIALYSATOREN GMBH) 8 March 1989 -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 1996

Date of mailing of the international search report

06.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Devisme, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/01814

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-357021	07-03-90	DE-A-	3829766	22-03-90
		AU-B-	617213	21-11-91
		AU-B-	4099789	08-03-90
		DE-D-	58906156	16-12-93
		JP-A-	2263844	26-10-90
		US-A-	4968733	06-11-90

WO-A-9304223	04-03-93	CA-A-	2115826	04-03-93
		AU-B-	658149	06-04-95
		EP-A-	0606198	20-07-94
		JP-T-	7500527	19-01-95

EP-A-247597	02-12-87	JP-A-	63267406	04-11-88
		US-A-	4869857	26-09-89

FR-A-2541586	31-08-84	JP-C-	1752955	23-04-93
		JP-B-	3035971	30-05-91
		JP-A-	59160506	11-09-84
		DE-A-	3407252	06-09-84
		US-A-	4664669	12-05-87
		US-A-	4938778	03-07-90

EP-A-305787	08-03-89	SE-B-	460521	23-10-89
		DE-A-	3875203	12-11-92
		JP-A-	1094901	13-04-89
		SE-A-	8703367	01-03-89
		US-A-	4935141	19-06-90

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 B01D69/02 B01D67/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 B01D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 357 021 (AKZO N.V.) 7.März 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1
A	WO,A,93 04223 (THE DOW CHEMICAL CO.) 4.März 1993 INSBESONDERES BEISPIEL 3, SEITE 43 ---	1
A	EP,A,0 247 597 (MITSUBISHI RAYON CO. LTD.) 2.Dezember 1987 siehe das ganze Dokument ---	9
A	FR,A,2 541 586 (KURARAY CO. LTD.) 31.August 1984 ---	1
A	EP,A,0 305 787 (GAMBRO DIALYSATOREN GMBH) 8.März 1989 -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30.Juli 1996

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

06.08.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Devisme, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01814

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP-A-357021	07-03-90	DE-A-	3829766	22-03-90
		AU-B-	617213	21-11-91
		AU-B-	4099789	08-03-90
		DE-D-	58906156	16-12-93
		JP-A-	2263844	26-10-90
		US-A-	4968733	06-11-90

WO-A-9304223	04-03-93	CA-A-	2115826	04-03-93
		AU-B-	658149	06-04-95
		EP-A-	0606198	20-07-94
		JP-T-	7500527	19-01-95

EP-A-247597	02-12-87	JP-A-	63267406	04-11-88
		US-A-	4869857	26-09-89

FR-A-2541586	31-08-84	JP-C-	1752955	23-04-93
		JP-B-	3035971	30-05-91
		JP-A-	59160506	11-09-84
		DE-A-	3407252	06-09-84
		US-A-	4664669	12-05-87
		US-A-	4938778	03-07-90

EP-A-305787	08-03-89	SE-B-	460521	23-10-89
		DE-A-	3875203	12-11-92
		JP-A-	1094901	13-04-89
		SE-A-	8703367	01-03-89
		US-A-	4935141	19-06-90
